

**U. PORTO**

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2016/2017

Fernando Manuel Veigas de Carvalho

Pancreatite aguda

Acute pancreatitis

março, 2017

FMUP

Fernando Manuel Veigas de Carvalho  
Pancreatite aguda  
Acute pancreatitis

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cirurgia Geral**  
**Tipologia: Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**  
**Professor Doutor João Paulo Araújo Teixeira**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**  
**Revista Portuguesa de Cirurgia**

março, 2017

**FMUP**

Eu, Fernando Manuel Peigas de Carvalho, abaixo assinado, nº mecanográfico 201108657, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Fernando Manuel Peigas de Carvalho

NOME

Fernando Manuel Veigas de Carvalho

NÚMERO DE ESTUDANTE

201108657

E-MAIL

fernandocarvalho93@uporto.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cirurgia Geral

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Pancreatite aguda

ORIENTADOR

Professor Doutor João Paulo Araújo Teixeira

COORDENADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação: Fernando Manuel Veigas de Carvalho

**Título:**

Pancreatite aguda/Acute pancreatitis

**Autores:**

Fernando Manuel Veigas de Carvalho

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Morada: Hospital de São João, Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto,  
Portugal

E-mail: fernandocarvalho93@sapo.pt

Contato telefónico: +351 916450645

João Paulo Meireles Araújo Teixeira

Afiliação: Departamento de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar de São João

Morada: Hospital de São João, Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-313 Porto,  
Portugal.

E-mail: jpat@med.up.pt

Telefone: +351 917773333

**Tipo de artigo:**

Monografia

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Professor Doutor João Paulo Araújo Teixeira, meu Orientador, pela experiência, completa disponibilidade, empenho e pela forma como me motivou ao longo do desenvolvimento desta monografia.

Agradeço ainda aos meus pais e ao meu irmão Rui por todo o amor e confiança que em mim depositaram em todas as etapas da minha vida.

## RESUMO

A pancreatite aguda é uma doença de importância crescente, com incidência a aumentar 3.4% por ano nos países europeus e mortalidade global de 5%-20%. As causas mais frequentes são litíase biliar e abuso de álcool. O diagnóstico é habitualmente feito com base nos sintomas e doseamento de amílase e/ou lípase, sendo que a TC (Tomografia Computorizada) contrastada e a RMN (Ressonância Magnética Nuclear) se limitam, geralmente, a situações menos óbvias e para avaliação das complicações locais, mais evidentes após 4-7 dias. A estratificação da gravidade com *scores* multifatoriais, como o APACHE-II, o mais sensível; com marcadores isolados como a PCR ou com critérios imagiológicos, permite selecionar precocemente doentes que beneficiem de vigilância e tratamento mais agressivos. Mesmo assim, o tratamento em todos os doentes baseia-se, principalmente, em medidas de suporte, como fluidoterapia. Apesar disso, nomeadamente em casos de necrose infetada, é frequentemente necessária intervenção invasiva, promovendo-se cada vez mais, em detrimento da cirurgia aberta, a abordagem *step-up* dos três Ds: *Delay*, *Drain*, *Debride* – atraso na intervenção, drenagem e desbridamento minimamente invasivo. O único tratamento farmacológico reconhecido é a indometacina retal na prevenção de pancreatite pós-CPRE; os resultados de esforços com outros agentes foram desanimadores. A diminuição dos níveis intracelulares de cálcio enquanto possível tratamento encontra-se em estudo.

Nesta monografia, será feita uma abordagem geral relativamente à pancreatite aguda, de acordo com os mais recentes estudos e recomendações.

**Palavras-chave:** Pancreatite, Pancreatite Aguda Necrótica

## ABSTRACT

Acute pancreatitis is a disease of increasing importance: its incidence has been increasing 3.4% per year in European countries and it has an overall mortality of 5%-20%. The most common causes of acute pancreatitis are alcohol and gallstones. Diagnosis usually relies on symptoms and amylase and/or lipase measurement, while CT (Computed Tomography) and MRI (Magnetic Resonance Imaging) are limited to less obvious presentations and to evaluate local complications, which become more evident 4-7 days after the onset of the disease. Multifactorial scores, such as APACHE-II, the most sensitive one; isolated markers such as CRP or imaging criteria, allow risk stratification and an early selection of patients that might benefit from a more aggressive treatment. However, treatment in all patients is primarily based on supportive care, such as fluid resuscitation. Besides that, the need for more invasive interventions is not uncommon, particularly in patients with infected necrosis. As an alternative to initial open necrosectomy, the step-up approach of the 3 Ds: *Delay; Drain, Debride* – delay of the intervention if possible, drainage and minimally invasive debridement – has been promoted. The only recognized pharmacological treatment is rectal indomethacin in the prevention of post-ERCP pancreatitis; the results from studies with other drugs were disappointing. The decrease of intracellular calcium levels has also been studied as a possible treatment tool.

This monograph is a general discussion of the disease according to the most recent studies and *guidelines*.

**Key-Words:** Pancreatitis, Acute Necrotizing Pancreatitis



## **INTRODUÇÃO**

Mundialmente, a incidência anual tem vindo a aumentar nos últimos 40 anos, variando entre 4.9 e 73.4/100,000 pessoas. Atualmente, a pancreatite aguda é a principal causa de internamento por doença gastrointestinal nos EUA, com custos anuais superiores a 2.9 bilhões de dólares. [1-3] Na Europa, a incidência tem aumentado aproximadamente 3.4% por ano, sendo superior nos países de Norte e Leste, provavelmente devido a um maior consumo de álcool.[4] O aumento global pode dever-se à crescente prevalência de obesidade, que promove litíase biliar, e também a melhorias no diagnóstico. A mortalidade global tem também aumentado e é de 5%-20%, dependendo da gravidade. [3, 5] Ao contrário da mortalidade absoluta e incidência, a mortalidade relativa diminuiu nos últimos anos, o que sugere melhorias na abordagem da doença. [5, 6]

Apesar das melhorias, a pancreatite aguda continua a apresentar-se como um desafio em termos de diagnóstico e abordagem, tendo sido alvo de escassos desenvolvimentos, especialmente no que diz respeito ao tratamento. Nesta monografia, serão desenvolvidas várias questões relacionadas com a doença, apresentando-se possíveis etiologias, desenvolvimentos recentes no conhecimento da sua patogénese, diagnóstico e parâmetros de estratificação do risco da doença, bem como as modalidades atuais e perspectivas futuras de tratamento.

## **MÉTODOS**

A base de dados PubMed foi utilizada para a pesquisa de artigos, utilizando os termos MeSH “Acute Pancreatitis”. Foram analisados os títulos e/ou resumos de artigos de 2000

a 2017, nas línguas portuguesa e inglesa, privilegiando-se os artigos mais recentes e relevantes.

## **ETIOLOGIA**

As causas de pancreatite aguda são facilmente identificadas em 75%- 85% dos doentes, sendo a litíase biliar (38%) e o abuso de álcool (36%) as causas mais frequentes em países desenvolvidos. [2]

A pancreatite aguda litiásica é causada pela obstrução do ducto biliar, pancreático ou ambos. A migração do cálculo provoca um aumento da pressão intra-ductal, com alterações a nível da célula acinar pancreática que resultam em pancreatite aguda. [2]

A pancreatite litiásica é geralmente um episódio agudo que resolve com a remoção ou passagem do cálculo. O abuso de álcool é a segunda causa mais frequente de pancreatite aguda, sendo que as alterações induzidas pelo álcool se manifestam num largo espectro, desde episódios discretos de pancreatite aguda a alterações crónicas e silenciosas. Considera-se o abuso de álcool como causa de pancreatite aguda quando o doente apresenta uma história de mais de 5 anos de consumo pesado. [7] A forma como o álcool induz pancreatite aguda não se encontra, no entanto, totalmente esclarecida. [2]

Para além da litíase biliar e abuso do álcool, as restantes etiologias são consideradas muito raras. Assim, nestes casos, é aconselhada cautela na atribuição de uma possível causa. [7]

A hipertrigliceridemia pode provocar pancreatite aguda, sendo responsável, no entanto, por apenas 1-4% dos casos. [7] Apenas 0.1%-2% dos casos de pancreatite aguda são secundários a farmacoterapia. Apesar de alguns fármacos, como a 6-mercaptopurina, azatiopria e didanosina, a informação relativa a muitos outros agentes é limitada, sabendo-se que a polimedicação aumenta o risco de pancreatite aguda de forma dose-dependente [7-9].

A Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) é também uma conhecida causa de pancreatite aguda, verificando-se hiperamilasemia assintomática e pancreatite aguda em, respetivamente, 35%-70% e 2%-10% de todos os indivíduos sujeitos a CPRE. Considerando apenas os indivíduos de alto risco, 40% desenvolverá a doença após CPRE, pelo que poderá ser útil estratificar o risco para proceder a profilaxia adequada. [2, 10] Entre os fatores de alto risco, destacam-se a idade jovem, sexo feminino e suspeita de disfunção do esfíncter de *Oddi*. [10]

Também neoplasias que obstruam o ducto pancreático, lama biliar, hipercalcemia e alguns agentes infecciosos podem estar na origem da pancreatite aguda. [2]

Classifica-se como pancreatite aguda idiopática aquela em que não seja possível o estabelecimento de uma etiologia depois de testes imagiológicos e laboratoriais iniciais (incluído níveis de lípidos e cálcio). Nalguns doentes, a etiologia poderá ser conhecida após estudo mais detalhado. [7]

Esse estudo detalhado pode envolver o teste genético que é equacionado, por exemplo, em doentes com mais de um familiar com doença pancreática. [7] Os padrões de hereditariedade são complexos, sendo a maioria das mutações transmitida de forma autossómica dominante, tal como aquelas que acometem o gene *PRSS1*, presentes em

mais de 80% dos doentes com pancreatite hereditária. Entre os genes envolvidos, destacam-se ainda CFTR, SPINK1 e CTSC. [11] Um estudo mais avançado poderá revelar, raramente, pancreatite autoimune, associado em 80% dos casos a uma disfunção de IgG4. [12] *Pancreas divisum* ou disfunção do esfíncter de *Oddi* são também apontadas como possíveis causas. Esta última é a segunda causa mais frequente, a seguir à litíase biliar, de pancreatite aguda recorrente. [2, 13]

Outros fatores, embora não considerados causadores, aumentam o risco de desenvolvimento da doença. Um exemplo é o tabagismo, conhecendo-se uma associação dose-resposta entre o tabagismo e o desenvolvimento de pancreatite aguda e crónica. [14] A Doença Inflamatória Intestinal foi recentemente reconhecida como fator de risco. [15]

## **PATOGÉNESE**

À luz do conhecimento atual, a patogénese da pancreatite aguda pode ser resumida em três fases: fase inicial, fase de perpetuação e fase de evolução secundária. [2, 16, 17]

A fase inicial envolve os eventos que levam à lesão acinar e o início da inflamação local. Tal como tradicionalmente teorizado, a conversão prematura de tripsinogénio, com ativação das enzimas digestivas, continua a ser considerado um primeiro passo importante na indução de lesão acinar. Podem estar relacionados com esta ativação: (1) alterações da homeostasia do cálcio, com aumento sustentado dos seus níveis; (2) a co-localização de zimogénios e lisossomas, que contêm catepsina B, capaz de ativar a conversão de tripsinogénio; (3) diminuição extracelular do pH; (4) desregulação da autofagia; (5) stress oxidativo; (6) desregulação mitocondrial e (6) stress do retículo

endoplasmático rugoso. [16] Recentemente, foi descrita outra via de lesão acinar relacionada com o NF-KB. [16, 18] As células ductais parecem também ter algum envolvimento: o álcool e os ácidos biliares em altas doses inibem a secreção ductal, podendo a consequente diminuição de pH ativar os zimogénios. [18]

A fase de perpetuação corresponde à progressão da resposta inflamatória local inicial para uma resposta inflamatória sistémica. São libertados mediadores que resultam na infiltração de leucócitos que, por sua vez, libertam enzimas e radicais de oxigénio, promovendo lesão endotelial e do parênquima pancreático, podendo ocorrer distúrbios da microcirculação e disfunção da coagulação. Uma resposta imune desregulada pode resultar em inflamação sistémica que corresponde, clinicamente, a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS) e disfunção orgânica. Pensa-se que o intestino e o tecido adiposo desempenhem importantes papéis na perpetuação da inflamação sistémica. [16, 18]

A fase de evolução secundária, na qual se gera uma resposta anti-inflamatória compensatória, conhecida como CARS (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*), pode resultar em complicações infecciosas que agravam as inflamações local e sistémica pré-existentes. [16, 18]

## **DIAGNÓSTICO**

Para que se faça o diagnóstico de pancreatite aguda, é necessário que se encontrem presentes dois dos seguintes critérios: (1) dor abdominal compatível com a doença; (2) atividade da lípase sérica (ou amílase) pelo menos três vezes superior ao limite de valores normais; (3) achados característicos na Tomografia Computorizada (TC) com

contraste endovenoso e, menos frequentemente, na Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ou ecografia abdominal. [19]

### **Sintomatologia**

É fulcral recolher uma história clínica detalhada, inquirindo o doente quanto à história de litíase ou cólicas biliares, excesso de álcool e consumo de fármacos. É igualmente necessário caracterizar a dor. [20]

Quase todos os doentes com pancreatite aguda têm dor abdominal na apresentação, que é habitualmente constante e em moedeira. Pode ser confinada ao epigastro, quadrante superior esquerdo, flancos, tórax, ou difundir-se pelo abdómen. Aproximadamente 50% dos doentes refere irradiação dorsal da dor, que alivia quando se sentam ou se inclinam anteriormente. [21] A intensidade e localização da dor são, assim, variáveis e não se correlacionam com a gravidade. [7] Náuseas, vômitos e obstipação são também frequentes. Dada a inespecificidade dos sintomas, as hipóteses de diagnóstico diferencial são vastas. [21]

Os achados do exame físico podem variar com a gravidade do quadro. Febre (76%), taquicardia (65%), defesa à palpação abdominal (68%), distensão abdominal (65%), icterícia (28%) e dispneia (10%) podem estar presentes. [21, 22] Em casos mais graves, manifesta-se instabilidade hemodinâmica (10%), podendo ocorrer hematémeses ou melenas (5%). O sinal de *Cullen* (cor azulada em torno do umbigo, resultado do hemoperitoneu) e sinal de *Grey-Turner* (cor vermelho-acastanhada nos flancos, correspondente a sangue retroperitoneal) poderão surgir em doentes com pancreatite aguda necrótica grave. [22]

## Parâmetros laboratoriais

O estudo analítico deve incluir a função hepática para diagnóstico de etiologia litiásica. Com este objetivo, a alanina aminotransferase (ALT) é o parâmetro mais útil, apresentando um *cut-off* de 150 IU/L um Valor Preditivo Positivo (VPP) de 88%-100%. [23] No entanto, importa referir que 15%-20% dos doentes com pancreatite aguda litiásica não apresentam alterações da função hepática. [24] Na ausência de litíase ou história de consumo de álcool, os níveis de triglicerídeos deverão ser obtidos, considerando-se a hipertrigliceridemia como etiologia para valores superiores a 1000 mg/dl. [7]

O doseamento de amílase é uma ferramenta frequentemente utilizada no diagnóstico de pancreatite aguda. O facto de ter uma semivida de 12 horas, podendo normalizar em apenas 24 horas, faz com que possa não ser fiável em quadros de evolução mais prolongada. Outra limitação é a falta de sensibilidade em pancreatites relacionadas com hipertrigliceridemia, com valores normais em 50% dos casos; também em pancreatites relacionadas com o abuso de álcool, o aumento poderá ser mais discreto. Existem ainda algumas condições que provocam falsos positivos, como queimaduras, peritonite e insuficiência renal. [25] A macroamilasemia é uma dessas condições, relativamente rara, que diminui a clearance da amílase. [22]

O doseamento da lipase é considerado o teste laboratorial de escolha no diagnóstico, sendo ligeiramente mais sensível (particularmente em pancreatites associadas a abuso de álcool e hipertrigliceridemia) e específico do que a amílase, apesar de algumas situações, como colecistite, isquemia intestinal e disfunção renal, poderem também resultar em falsos positivos. Tem um Valor Preditivo Negativo (VPN) de 94%-100%,

sendo os falsos negativos extremamente raros, acontecendo, eventualmente, em fases muito precoces ou tardias da doença, ou em pancreatite necrótica muito grave. [25-27] Ao contrário da amílase, é reabsorvida significativamente nos túbulos renais, pelo que as suas concentrações podem permanecer elevadas por 8-14 dias. [25]

É comum a combinação das medições de amílase e lípase, embora a maioria das recomendações não advogue esta prática, que resulta num aumento apenas marginal da sensibilidade. A razão entre duas enzimas pode sugerir a causa: uma razão lípase-amílase superior a 2-3:1 é mais indicativa de pancreatite alcoólica, enquanto que uma razão inferior a 1:2 é mais indicativa de pancreatite biliar. Importa notar que a magnitude dos aumentos das enzimas não está relacionada com a gravidade da doença em adultos. [25]

Um grande número de outras enzimas pancreáticas e biomarcadores têm sido avaliados como possíveis ferramentas no diagnóstico da Pancreatite aguda, incluindo tripsinogénio, fosfolipase A2, elastase pancreática e carboxipeptidase B. Destas, o tripsinogénio é o melhor estudado, com concentrações séricas e urinárias que aumentam rapidamente. No entanto, não parece fornecer vantagens que justifiquem mudança do atual paradigma do diagnóstico. [22]

## **Imagiologia**

Se a dor for altamente sugestiva de pancreatite aguda, mas a amílase e/ou lípase não cumprirem os critérios de diagnóstico, o que é extremamente raro, a imagiologia é necessária para confirmação de diagnóstico. [19] A TC com contraste endovenoso é usualmente o exame de escolha, apresentando sensibilidade e especificidade superiores a 90% no diagnóstico de pancreatite aguda. [21]



As mudanças morfológicas detetadas e que fazem o diagnóstico permitem classificar a pancreatite como sendo edematosa intersticial ou necrótica. A presença de aumento habitualmente difuso da glândula com possibilidade de presença líquido peri-pancreático permite diagnóstico de pancreatite edematosa intersticial. É evidenciada necrose (pancreática, peripancreática ou ambas) em 5-10% dos doentes, diagnosticando pancreatite necrótica. Esta necrose pode associar-se a infeção, bem como a hemorragia, disrupção do ducto pancreático e síndrome do compartimento abdominal (SCA), que agravam o prognóstico. [19]

A TC contrastada reserva-se, assim, para casos em que o diagnóstico não seja claro, ou então para avaliação das complicações. Como alternativa, embora usado com menos frequência, existe a RMN, com semelhante eficácia e preferível particularmente em doentes com função renal deteriorada. [7, 28]

Importa notar que, na maioria dos casos, o diagnóstico é feito somente com base nos achados clínicos e laboratoriais. Além disso, numa fase inicial, a avaliação das complicações por TC ou RMN não têm grande importância por uma vários motivos, incluindo o facto de as alterações morfológicas não serem importantes determinantes da gravidade do quadro nem proporcionais à falência orgânica nos primeiros dias. Além disso, a extensão da necrose pode não ser fiavelmente determinada na primeira fase e, mesmo que sejam notadas complicações, o tratamento dirigido é habitualmente protelado, como será explicado. [19]

A ecografia permite excluir outras causas de abdómen agudo e também a visualização de achados associados a pancreatite aguda, tal como o aumento do pâncreas, presente em 30% dos casos. [23, 29] No entanto, a sua principal função é no diagnóstico de

etiologia biliar, sendo, por esse motivo, feito por rotina em todos os doentes. Apresenta alta sensibilidade para o diagnóstico de colecistolitíase, mas apenas 20% no diagnóstico de coledocolitíase. [24, 30] Tanto a RMN como a ecografia endoscópica têm excelente capacidade na deteção de coledocolitíase; a CPRE, pela taxa de complicações de 4%-7%, deve ser evitada no diagnóstico de coledocolitíase. [24, 30]

### **ESTRATIFICAÇÃO DA GRAVIDADE**

A maioria dos doentes com pancreatite aguda apresenta uma forma ligeira que resolve espontaneamente sem sequelas, enquanto que cerca de 10-20% apresenta uma forma grave, com mortalidade até 30%. Este grupo de doentes de alto risco pode beneficiar de tratamento e vigilância mais agressivos numa unidade de cuidados intensivos, pelo que uma previsão precoce da gravidade dos doentes é fundamental. Existe uma série de sistemas que incorporam parâmetros fisiológicos, laboratoriais e radiológicos, com determinados valores de *cut-off*, convertidos em valores binários: as categorias de risco. [31] Um sistema de estratificação ideal seria aquele que fosse rápido, precoce, simples, preciso e reprodutível na previsão da gravidade da doença.[32] Para além destes sistemas multifatoriais, também se utilizam, para prognóstico, *scores* com base em achados imagiológicos ou parâmetros bioquímicos, individualmente. [31]. A fiabilidade destes sistemas de estratificação na previsão da gravidade é habitualmente avaliada por comparação com a classificação de Atlanta, considerada o *goldstandard* na definição de gravidade, desde o seu estabelecimento em 1992 e revisão em 2012.[31, 33] Também alguns fatores, como a obesidade, alcoolismo, idade avançada e tabagismo, contribuem para um pior prognóstico. [34]

## Sistemas multifatoriais de estratificação

Vários sistemas multifatoriais têm vindo a ser usados desde a década de 70 para prever a gravidade, como por exemplo o *score* de Ranson.[31] Este *score* baseia-se na avaliação de onze parâmetros simples, cinco avaliados no momento da admissão e os restantes 48 horas depois (tabela 1). Um score  $\geq 3$  tem alta sensibilidade (75%-87%), especificidade (68%-77.5%) e VPN (91%-94.5%); o VPP, no entanto, apresenta valores baixos, de 28.5%-49%. Uma grande desvantagem deste sistema é o facto de apenas poder ser finalizado às 48 horas, podendo perder-se uma janela terapêutica precoce útil, de elevada mortalidade. [20, 34]

<b>Score de Ranson (pancreatite não biliar)</b>	<b>Score de Ranson (pancreatite biliar)</b>
<b>Na admissão</b>	<b>Na admissão</b>
Idade > 55 anos	Idade > 70 anos
Glóbulos Vermelhos > 16 000/mm <sup>3</sup>	Glóbulos Vermelhos > 18 000/mm <sup>3</sup>
Desidrogenase Láctica (LDH) > 350 U/l	LDH > 250 U/l
AST > 250 U/l	AST > 250 U/l
Glicemia > 200 mg/dl	Glicemia > 220 mg/dl
<b>Passadas 48 horas</b>	<b>Passadas 48 horas</b>
Descida de hematócrito > 10%	Descida de hematócrito > 10%
Aumento de nitrogénio ureico no sangue (BUN) > 5mg/dl	Aumento de BUN > 2 mg/dl
Cálcio < 8mg/dl	Cálcio < 8mg/dl
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	PO <sub>2</sub> < 60 mmHg
Défice de bases > 4mEq/l	Défice de bases > 5mEq/l

Perda de fluídos > 6L	Perda de fluídos > 4L
-----------------------	-----------------------

Tabela 1 - Score de Ranson. Cada item vale 1 ponto (0 a 11 pontos)[34]

Desde então, outros sistemas têm vindo a ser desenvolvidos, tais como os critérios de Glasgow, APACHE-II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) e BISAP, dos quais o APACHE-II é apontado como sendo o mais sensível e mais útil na admissão para distinção entre pancreatite aguda ligeira e grave. [31] Originalmente desenvolvido para prever a mortalidade nos doentes dos cuidados intensivos, um valor  $\geq 8$  prevê pancreatite aguda grave.[20] Face aos critérios de *Ranson*, apresenta a vantagem de poder ser utilizado no dia de admissão. [32] No entanto, é complexo, utilizando mais de 15 parâmetros. [31]

Em 2008, foi proposto o BISAP que estima o risco de mortalidade intra-hospitalar, apresentando a vantagem de ser mais rápido e simples, incorporando apenas 5 variáveis facilmente obtidas nas primeiras 24 horas após admissão (tabela 2). [32] Um score superior a 3 é indicativo de gravidade, com sensibilidade e VPN elevados. No entanto, apresenta como desvantagem o facto de não conseguir facilmente distinguir doentes com falência orgânica temporária ou persistente, podendo sobrestimar a gravidade.[20]

BUN > 8.9 mmol/L	1
Alteração do Estado Mental (Escala de coma de Glasgow < 15)	1
SRIS	1
Idade > 60 anos	1
Derrame pleural	1

Tabela 2 - Score BISAP (Adaptado)[20]

## Critérios Imagiológicos

Existem também critérios com base nos achados da TC contrastada, sendo os mais utilizados os critérios de *Balthazar* propostos em 1985 e modificados em 1990, tomando o nome de CTSI (*CT Severity Index*). O CTSI acrescenta ao *score* de Balthazar a avaliação da extensão da necrose (tabela 3). No entanto, estes *scores* imagiológicos não demonstram superioridade face aos clínicos. [20] Uma grande limitação apontada é o facto de a necrose do parênquima pancreático poder não ser reconhecida se a TC for realizada nas primeiras 24 horas de evolução da doença. [31] Outra limitação frequentemente apontada é a variabilidade inter e intra-observador, o que levou a que alguns autores sugerissem a simples determinação da necrose extrapancreática, com *cut-off* de 100 ml, como uma boa alternativa com elevadas sensibilidade e especificidade na previsão do desenvolvimento de falência orgânica e infeção. [35]

Extensão da Necrose	Pontos
Ausência de necrose	0
Necrose <30%	2
Necrose 30%-50%	4
Necrose >50%	6
Score de Balthazar	Pontos
A – Pâncreas normal	0
B – Alargamento local ou difuso do pâncreas	1
C – Alterações pancreáticas associadas a inflamação peripancreática	2

D – Coleção de fluído única	3
E – Duas ou mais coleções de fluídos ou presença de gás no pâncreas ou nos tecidos peripancreáticos	4

*Tabela 3 - Score CTSI [20]*

### **Parâmetros laboratoriais**

Pela complexidade dos sistemas multifatoriais de estratificação, o uso de parâmetros laboratoriais individuais tem recebido alguma atenção. [31] A PCR é considerada o *gold-standard*, sendo que valores iguais ou superiores a 150 mg/ml às 36 horas depois da admissão têm sensibilidade de 86% e VPN de 93%. Uma desvantagem é o facto de apenas ser utilizado 24 horas depois da admissão. Outros marcadores, incluindo a procalcitonina e a interleucina-6 (IL-6) têm vindo a ser implementados em alguns hospitais, mas ainda não são utilizados rotineiramente. [20, 36] A procalcitonina parece ser especialmente útil na distinção entre necrose estéril e infetada.[20] O doseamento de IL-6 apresenta sensibilidade de 89%-100% na previsão de mortalidade e tempo de estadia no hospital, sendo que muitos autores a consideram como uma ferramenta possivelmente mais útil no prognóstico dos que os estabelecidos sistemas Ranson e APACHE-II. [34]

Como referido anteriormente, a hipoperfusão e distúrbios da microcirculação pancreática são muito importantes na pancreatite aguda, correlacionando-se com a gravidade da doença. [20] Valores de hematócrito superiores ou iguais a 44% apresentam um elevado VPN relativamente a disfunção orgânica, necrose pancreática ou morte. O facto de ser de baixo custo e fácil medição torna-o importante na previsão

de um curso não grave de pancreatite aguda.[20] Também valores da creatinina sérica e de ureia têm vindo a ser identificados como preditores de prognóstico. [20, 34]

A maioria dos restantes marcadores inclui proteínas de fase aguda (LBP, SAA), citocinas (IL-8, TNF- $\alpha$ ), peptídeos ativadores de proteases pancreáticas (TAP, CAPAP), antiproteases (AAT,  $\alpha$ 2M), moléculas de adesão (ICAM-1, E-caderina) e enzimas derivadas de leucócitos. Entre as razões pelas quais estes novos marcadores ainda não foram adotados incluem-se a baixa precisão, técnicas laboratoriais não *standardizadas* e elevado custo. [36]

Em resumo, não há nenhum preditor ideal da gravidade de pancreatite aguda, sendo que todas estas estes métodos de prognóstico apresentam alto VPN, mas baixo VPP, pelo que servem, essencialmente, para excluir um grande número de doentes com baixo risco de mortalidade. [20]

### **Classificação de Atlanta**

A classificação de Atlanta de 2012 propõe três níveis de gravidade (ligeira, moderadamente grave e grave), conforme a presença de falência orgânica e complicações locais ou sistémicas (tabela 5). [19, 37] A falência orgânica é avaliada através da escala modificada de *Marshall* que define falência respiratória, cardiovascular e renal. Considera-se falência orgânica transitória aquela que dure menos de 48 horas, e permanente a que dure mais de 48 horas. As complicações locais incluem a coleção de fluido peripancreático aguda e pseudoquistos que constituem, respetivamente, complicações precoces (geralmente primeira semana) e tardias (geralmente após a quarta semana) da pancreatite edematosa intersticial; coleção necrótica aguda e necrose encapsulada, respetivamente, complicação inicial (primeiras

quatro semanas) e tardia (habitualmente após quatro semanas) da Pancreatite Necrótica (tabela 4). [19]

Coleção de fluído peripancreático aguda	Ocorre em até 25% dos doentes com Pancreatite aguda. [38] Constitui uma coleção homogênea, sem parede definida e sem necrose, que geralmente permanece estéril. [19]
Pseudoquistos	Complicação rara (1.6-4.5% dos doentes com Pancreatite aguda), mais frequente em pancreatites secundárias a abuso de álcool. [38] É uma coleção de fluido peripancreático envolvido por parede bem definida, sem necrose [19]
Coleção Necrótica Aguda	Evidência de necrose sem parede definida [19]
Necrose encapsulada	Tecido necrótico organizado com parede de tecido reativo bem definida [19]

*Tabela 4 - Complicações locais da pancreatite aguda*

Entre as complicações locais, apontam-se ainda a disfunção do *outlet* gástrico, trombose portal ou esplénica e necrose do cólon. As complicações sistêmicas incluem exacerbação de co-morbididades pré-existentes, como doença coronária ou pulmonar. [19]

Pancreatite aguda ligeira (69%) [37]	Ausência de falência orgânica e de complicações locais ou sistêmicas, Mortalidade muito rara, alta precoce. [19]
--------------------------------------	--



Pancreatite moderadamente grave (20%) [37]	Falência orgânica transitória e/ou complicações locais ou sistêmicas[19]
Pancreatite grave (11%) [37]	Falência persistente do órgão. Mortalidade de 36%-50%[19]

*Tabela 5 - Classificação da gravidade de pancreatite aguda*

A alterações imagiológicas adquirem mais utilidade 4-7 dias após admissão sendo que, na primeira fase, a falência orgânica é o principal fator a considerar na avaliação, [19] Uma limitação frequentemente apontada a esta classificação é o facto de a falência orgânica não poder ser distinguida entre transitória ou permanente antes das primeiras 48 horas, o que implica atraso na classificação definitiva. [39]

## **TRATAMENTO**

O tratamento de suporte é, desde há muitos anos, o tratamento *standard* da doença, apesar de muitos esforços no desenvolvimento de tratamento farmacológico específico. As intervenções primárias centram-se na fluidoterapia agressiva, início precoce de nutrição entérica, antibioterapia dirigida e tratamento das complicações. [3]

### **Fluidoterapia**

A intervenção conhecida mais eficaz no tratamento da pancreatite aguda é a fluidoterapia agressiva. [3] Este tratamento baseia-se na necessidade de resolver a hipovolemia secundária a vômitos, diminuição do aporte, extravasão para o terceiro espaço, perdas respiratórias e diaforese. Além disso, a hidratação precoce fornece

suporte microcirculatório, estabilizando a permeabilidade capilar e prevenindo a descrita cascata de eventos que leva à necrose pancreática. [40]

Sabe-se que a percentagem de necrose pancreática, disfunção orgânica e mortalidade é inferior naqueles com administração precoce de fluidos, sendo particularmente benéfica nas primeiras 12-24 horas. [41] Apesar disso, não existem, até ao momento, recomendações universais quanto ao tratamento, sendo que a escolha deverá ser individualizada, tendo o cuidado de não se optar por uma modalidade demasiado agressiva, que pode agravar o edema dos tecidos. [40, 41]

Quanto ao tipo de fluído, os cristaloides, especialmente o lactato de Ringer (LR), são aconselhados, devendo ser fornecida uma perfusão de 250-500 ml/hora a todos os doentes que não tenham comorbilidades. As necessidades de fluídos deverão ser avaliados a cada seis horas nas primeiras 24-48 horas, com base nos valores de BUN, hematócrito ou creatinina. Alguns estudos apontam que o output urinário e a pressão arterial média são critérios mais úteis do que os anteriores na definição das necessidades de fluídos.[7] A frequência cardíaca e a pressão venosa central poderão também ser parâmetros úteis. [41] Pela presença de cálcio na solução de LR, e considerando o seu papel na ativação das proteases pancreáticas, a formulação de uma solução de LR sem cálcio poderá vir a ser considerada. [1]

## **Nutrição**

A disfunção da barreira intestinal, com consequente translocação bacteriana e aumento de citocinas e endotoxinas, está implicada no desenvolvimento de infeção secundária, sépsis, falência orgânica e morte na pancreatite aguda. [42, 43] Assim, e tendo em conta que 70% dos microrganismos envolvidos na infeção são bactérias Gram negativo

originárias da flora intestinal, percebe-se a necessidade de manter a barreira intestinal íntegra, o que não acontece 60% doentes com pancreatite aguda.[42, 44] Os nutrientes são essenciais para manter essa integridade, o que pode explicar a importância cada vez mais reconhecida da recomendação de alimentação oral em casos ligeiros e da alimentação entérica em casos mais graves. [43]

Assim, na pancreatite aguda ligeira, a alimentação oral pode ser iniciada logo que o doente deixe de ter náuseas e vômitos e quando a dor abdominal resolver. Na pancreatite aguda grave, deve-se evitar a nutrição parentérica e optar por nutrição entérica, a qual deve ser iniciada, se tolerável pelo doente, o mais rápido possível. [7, 43, 45] A via nasojejunal é mais utilizada do que a via nasogástrica, de forma a diminuir a secreção pancreática e manter o “repouso pancreático”, sendo a via nasogástrica considerada como alternativa; no entanto, a via nasogástrica parece apresentar eficácia e segurança semelhantes, sendo de mais fácil colocação.[46, 47] Os doentes passarão, posteriormente, a alimentar-se por via oral, habitualmente quando a dor abdominal resolver e os achados laboratoriais normalizarem. Pensa-se que o início de alimentação por via oral com base na fome dos doentes seja igualmente seguro, podendo diminuir o tempo de internamento. [48]

### **Antibioterapia profilática**

A infecção bacteriana secundária é uma preocupação importante, sendo responsável por 80% das mortes por Pancreatite aguda, ocorrendo em 15-20% dos casos da pancreatite grave, tipicamente 2-3 semanas após o início da doença. [44]

O papel da profilaxia foi avaliado desde os anos 70, considerando-se, então, que a antibioterapia profilática seria eficaz na redução de infecções pancreáticas secundárias.

No entanto, hoje em dia, acredita-se que o uso de antibioterapia profilática em todos os doentes não se associa a uma diminuição significativa de infeção e mortalidade, não se encontrando recomendado por rotina, mesmo em doentes com pancreatite aguda grave ou doentes com necrose estéril.[7] No entanto, estas recomendações são controversas, verificando-se, na prática, um uso significativo de antibioterapia profilática, mesmo em casos de pancreatite aguda ligeira.[49] Alguns autores defendem que a profilaxia poderá ser útil nalguns grupos de doentes, nomeadamente naqueles com aumento precoce de procalcitonina e interleucina 6. [44]

Pelo contrário, deve-se recorrer a antibioterapia em infeções extra-pancreáticas, como colangite, infeção adquirida por cateter, bacteremia, infeções do trato urinário, pneumonia, etc., ou então com diagnóstico ou forte suspeita de necrose infetada. [7]

### **Tratamento de pancreatite biliar**

De novo a prevenir a recorrência, os doentes com pancreatite aguda biliar deverão ser sujeitos a colecistectomia. Apesar de ser uma recomendação amplamente reconhecida, até 25.5% dos doentes com pancreatite aguda biliar não chegam a fazer colecistectomia. [50]

Em casos de pancreatite aguda litiásica ligeira, recomenda-se colecistectomia na mesma admissão, o que tem vantagens, tanto para o doente, como para os serviços de saúde: em primeiro lugar, o risco de readmissão por pancreatite recorrente e outras complicações relacionadas com a litíase é diminuído; além disso, previne cólicas que de outra forma ocorreriam em mais de 50% dos doentes se fosse feita cirurgia eletiva. [7, 51] No entanto, a adesão a esta recomendação ainda não é total, sendo, em alguns casos, tão baixa como 5%. [50]

Se o doente tiver necrose, a colecistectomia deve ser atrasada até que a inflamação ativa resolva e os fluidos resolvam ou estabilizem.[7] É necessária muita atenção para possíveis sinais preditores de necrose não reconhecida no momento de colecistectomia, particularmente desenvolvimento de SRIS e leucocitose, já que a presença de necrose não reconhecida na colecistectomia feita na mesma admissão está associado a taxas aumentadas de falência orgânica, necrose infetada e tempo de internamento. [52]

### **Tratamento das complicações locais**

Defende-se que as coleções de fluidos, os pseudoquistos e a necrose pancreática e/ou extrapancreática não devem ser alvo de intervenção quando assintomáticos, independentemente do tamanho, localização ou extensão. [7]

As coleções de fluidos resolvem espontaneamente muito frequentemente; na presença de sintomas obstrutivos ou infeção, o procedimento escolhido é, geralmente, a drenagem percutânea, pela ausência de parede bem definida. [41] O pseudoquisto diminui espontaneamente de tamanho ou resolve com tratamento conservador em 50% dos casos, sendo um tamanho pequeno (<4 cm) preditor de resolução espontânea. [41, 53] As indicações de tratamento são semelhantes às da coleção de fluido optando-se, habitualmente, por drenagem percutânea ou endoscópica. [41]

A hipótese de necrose infetada deve ser considerada em doentes com necrose pancreática e/ou peripancreática, com deterioração ou ausência de melhorias aos 7-10 dias de internamento.[7] O diagnóstico definitivo é, no entanto, desafiante, sendo, após sugerido por sinais clínicos e bioquímicos, confirmado pela presença de gás na TC contrastada (presente em 40% dos doentes com necrose infetada) ou por BAAF (Biópsia Aspirativa por Agulha Fina). [54] O papel desta última é controverso, não se

recomendando atualmente o seu uso por rotina por vários motivos: percentagens de falsos negativos e falsos positivos de, respetivamente, 25% e 15%; risco de complicações e o facto de raramente resultar em alterações na abordagem ao doente por se optar, atualmente, pelo atraso nas intervenções. [1, 55] Nos doentes com o diagnóstico de necrose infetada poderá ser realizada antibioterapia empírica ou realizar BAAF para cultura e coloração, de modo a escolher o fármaco apropriado.[7] No entanto, e mais uma vez colocando em causa a necessidade da BAAF, foi demonstrado que 27% dos microrganismos das culturas obtidas na primeira intervenção ao tecido necrótico não coincidem totalmente com os microrganismos encontrados na cultura do produto obtido por BAAF, o que não suporta o uso de antibióticos com base nas culturas. [55] Os antibióticos que penetram no tecido de necrose, como carbapenema, quinolonas e metronidazole, podem ser úteis em atrasar ou até evitar intervenção invasiva, perante confirmação de necrose infetada ou fortes suspeitas.[7, 54]

Existe um grande número de opções teoricamente disponíveis para o clínico em caso de falência do tratamento conservador. A abordagem tradicional é a necrosectomia aberta, tendo-se vindo a desenvolver várias alternativas, que incluem métodos percutâneos, endoscópicos e laparoscópicos que foram integrados numa abordagem step-up que pode ser resumida como a abordagem dos três Ds: “*Delay, drain, debride*” – atraso da intervenção, drenagem por cateter e desbridamento minimamente invasivo. [56, 57]

O atraso na intervenção deve ser levado cabo, se a condição do doente o permitir, até mais de quatro semanas, de modo a permitir a formação de necrose encapsulada. Este atraso encontra-se associado a uma menor mortalidade. [7] Só deverá ser feita intervenção precocemente se existir diagnóstico de coleção infetada com deterioração

clínica e sinais de sépsis, sendo que nestes casos o prognóstico é desfavorável; a cirurgia e descompressão percutânea precoces parecem apenas diminuir a mortalidade em casos de síndrome do compartimento abdominal.[28]

Em 90-95% dos casos de pancreatite necrosada infetada é necessária intervenção invasiva, sendo que, nestes casos, a mortalidade é de 15-30%. [54] O uso de drenagem percutânea por cateter guiada por TC é frequentemente o primeiro passo do *step-up*, podendo tratar a pancreatite infetada necrótica em 35-55% dos doentes.[30] A abordagem pode ser feita por via retroperitoneal ou transperitoneal, preferindo-se geralmente a primeira por evitar contaminação peritoneal e perdas entéricas, além de facilitar uma possível escalada na abordagem *step-up*. Um grande risco desta técnica é a formação de fístulas externas, que ocorrem em até 27% dos casos. [28, 30] A drenagem transluminal endoscópica, com introdução de um dreno por via oral, criando-se acesso até à coleção via intestino delgado ou estômago, também é útil. [30] A escolha por drenagem percutânea ou endoscópica é, em grande parte, baseada na posição da coleção relativamente aos órgãos.[58]

Há quem considere que há poderá haver benefícios em iniciar a drenagem antes das quatro semanas, mas as evidências são ainda escassas. [59] Se a drenagem não for eficaz, poderá optar-se por necrosectomia. [30]

A via retroperitoneal minimamente invasiva é uma opção, sendo feita através do estabelecimento do trato percutâneo até à coleção necrótica, geralmente sob controlo radiológico, procedendo-se à passagem de um endoscópio ou laparoscópio e, posteriormente, desbridamento e lavagem. Apresenta taxas de morbilidade de 10-20% e taxas de mortalidade de 0-20%. [28] O procedimento VARD – desbridamento

retroperitoneal assistido por vídeo – tem ganho bastante popularidade. [58] A necrosectomia endoscópica transluminal é ainda uma alternativa. As suas principais vantagens são a possibilidade de drenagem interna sem procedimentos cirúrgicos (com muitas complicações) e sem drenagem externa (com possibilidade de fístulas). As suas principais limitações são a necessidade de múltiplos procedimentos sob sedação ou anestesia e dificuldades técnicas, necessitando de profissionais experientes. [28]

A necrosectomia aberta cirúrgica é também uma opção, estando, no entanto, associada a alta morbilidade (34%-95%) e mortalidade (6%-25%).[30] As principais vantagens são o facto de permitir alcançar todos os sítios peritoneais e retroperitoneais, fazer colecistectomia, tratar simultaneamente litíase biliar e permitir jejunostomia. [28]

O ensaio clínico PANTER comparou duas modalidades de tratamento em doentes com necrose: cirurgia aberta primária com lavagem contínua pós-cirúrgica e uma abordagem *step-up* consistindo em drenagem percutânea ou endoscópica, seguida depois de 72 horas de uma segunda drenagem se não se observasse melhorias clínicas, seguida de desbridamento retroperitoneal assistido por vídeo. Os resultados foram significativamente melhores no grupo *step-up* quando comparados com o grupo de cirurgia no que diz respeito a morbilidade, falência orgânica e formação de hérnias incisionais. A mortalidade foi, no entanto, semelhante nos dois grupos. [60]

### **Prevenção de pancreatite pós-CPRE**

Os doentes com pancreatite aguda deverão submeter-se a CPRE nas primeiras 24 horas de admissão se tiverem colangite aguda, método que é, ele próprio, possível causa da pancreatite aguda. Para prevenir a pancreatite pós-CPRE em doentes de alto risco, poderão colocar-se *stents* no ducto pancreático ou ser administrados anti-inflamatórios



não esteroides (AINES), como a indometacina, por via retal.[7] A indometacina cada vez mais se utiliza após a execução da técnica em doentes de alto risco; no entanto, um estudo recente mostrou que a administração de indometacina retal, independentemente do risco, reduz a ocorrência geral de pancreatite pós-PRCE sem aumentar o risco de hemorragia, pelo que o uso de indometacina retal previamente ao procedimento em todos os doentes sem contraindicações poderá vir a ser recomendado.[61] Ainda assim, a colocação de *stents* parece mais eficaz, principalmente nos doentes de alto risco, pelo que a possibilidade da combinação das duas formas de prevenção deverá ser melhor estudada. [62] A administração de somatostatina em altas doses poderá também ser útil na prevenção de pancreatite pós CPRE. [63]

### **Perspetivas futuras**

Muitos estudos dedicaram-se à procura de farmacoterapia dirigida para o tratamento da pancreatite aguda, sendo que, de entre aqueles que inicialmente despertaram mais interesse, se destacam agentes antissecretores (por exemplo somatostatina e octreotídio) e antiproteases; os resultados foram, no entanto, desanimadores. Agentes imunomoduladores, anti-inflamatórios e antioxidantes poderiam teoricamente ter interesse no tratamento, mas os estudos quanto ao interesse de tratamento com antagonistas do fator ativador das plaquetas, antioxidantes, corticosteroides, nitroglicerina, anticorpos anti IL-10 e anti TNF- $\alpha$  foram pouco conclusivos. [3, 64] Pelo papel cada vez melhor reconhecido do cálcio na patogénese da doença, a diminuição dos seus níveis intracelulares enquanto ferramenta no tratamento tem vindo a ser estudado; o bloqueio da sua entrada via ORAI1, o mais abundante canal de entrada de cálcio nas células acinares, é promissor na prevenção da ativação da necrose celular,

pelo que já se encontram planeados ensaios clínicos para melhor investigação. [65, 66]

A inibição da libertação do cálcio acumulando intracelularmente, via canais IP3R, poderá também ser alvo terapêutico; a cafeína inibe esta via, o que pode explicar o facto de o consumo de café se encontrar associado a uma menor incidência de pancreatite aguda.[67] O magnésio antagoniza o cálcio na ativação prematura das proteases. Assim, e após demonstrada diminuição dos efeitos da pancreatite em animais, continua-se a investigar a eficácia do sulfato de magnésio na prevenção e redução da gravidade da doença, com um ensaio clínico a decorrer. [1] No entanto, até ao momento, o único tratamento dirigido e com benefícios comprovados é a indometacina retal como profilaxia de pancreatite pós CPRE. [3]

## **CONCLUSÃO**

As melhorias na abordagem da pancreatite aguda, doença de incidência crescente e mortalidades significativas, passarão pela prevenção da doença, uso de marcadores de gravidade fiáveis, melhorias no tratamento e prevenção da progressão da pancreatite aguda a pancreatite crónica. Este progresso exigirá intensa investigação e treino de especialistas, numa colaboração multidisciplinar e multihospitalar criativa. [37]

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Afghani, E., et al., *Acute Pancreatitis-Progress and Challenges: A Report on an International Symposium*. Pancreas, 2015. **44**(8): p. 1195-210.
2. Wang, G.J., et al., *Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(12): p. 1427-30.
3. Janisch, N. and T. Gardner, *Recent Advances in Managing Acute Pancreatitis*. F1000Research, 2015. **4**: p. F1000 Faculty Rev-1474.
4. Roberts, S.E., et al., *The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe*. Pancreatology, 2017.
5. Yadav, D. and A.B. Lowenfels, *The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer*. Gastroenterology, 2013. **144**(6): p. 1252-61.
6. Agarwal, S., et al., *Reduction in mortality in severe acute pancreatitis: A time trend analysis over 16 years*. Pancreatology, 2016. **16**(2): p. 194-9.
7. Tenner, S., et al., *American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(9): p. 1400-15; 1416.
8. Jones, M.R., et al., *Drug-induced acute pancreatitis: a review*. Ochsner J, 2015. **15**(1): p. 45-51.
9. Razavi, D., et al., *Polypharmacy and risk of acute pancreatitis*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2016. **25**(11): p. 1337-1341.
10. Thaker, A.M., J.D. Mosko, and T.M. Berzin, *Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis*. Gastroenterol Rep (Oxf), 2015. **3**(1): p. 32-40.
11. Raphael, K.L. and F.F. Willingham, *Hereditary pancreatitis: current perspectives*. Clin Exp Gastroenterol, 2016. **9**: p. 197-207.
12. Omiyale, A.O., *Autoimmune pancreatitis*. Gland Surg, 2016. **5**(3): p. 318-26.
13. Testoni, P.A., *Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2014. **20**(45): p. 16891-16901.
14. Ye, X., et al., *Impact of smoking on the risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0124075.
15. Chen, Y.T., et al., *Inflammatory bowel disease on the risk of acute pancreatitis: A population-based cohort study*. J Gastroenterol Hepatol, 2016. **31**(4): p. 782-7.
16. Singh, P. and P.K. Garg, *Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding*. Indian Journal of Gastroenterology, 2016. **35**(3): p. 153-166.
17. Lankisch, P.G., M. Apte, and P.A. Banks, *Acute pancreatitis*. The Lancet. **386**(9988): p. 85-96.
18. Sah, R.P. and A. Saluja, *Molecular mechanisms of pancreatic injury*. Current opinion in gastroenterology, 2012. **28**(5): p. 507-515.
19. Banks, P.A., et al., *Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus*. Gut, 2013. **62**(1): p. 102-111.
20. Phillip, V., J.M. Steiner, and H. Algül, *Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management*. World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology, 2014. **5**(3): p. 158-168.
21. Dupuis, C.S., et al., *Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications*. Gastrointestinal Intervention, 2013. **2**(1): p. 36-46.
22. Lippi, G., M. Valentino, and G. Cervellin, *Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2012. **49**(1): p. 18-31.
23. Yokoe, M., et al., *Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015*. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2015. **22**(6): p. 405-432.
24. Schepers, N.J., et al., *Early management of acute pancreatitis*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2013. **27**(5): p. 727-743.

25. Basnayake, C. and D. Ratnam, *Blood tests for acute pancreatitis*. Australian Prescriber, 2015. **38**(4): p. 128-130.
26. Limon, O., et al., *A rare entity in ED: Normal lipase level in acute pancreatitis*. Turkish Journal of Emergency Medicine, 2016. **16**(1): p. 32-34.
27. Agrawal, A., et al., *Acute pancreatitis with normal lipase and amylase: an ED dilemma*. The American Journal of Emergency Medicine, 2016. **34**(11): p. 2254.e3-2254.e6.
28. Bugiantella, W., et al., *Necrotizing pancreatitis: A review of the interventions*. International Journal of Surgery. **28**: p. S163-S171.
29. Türkvan, A., et al., *Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: Acute pancreatitis*. Diagnostic and Interventional Imaging, 2015. **96**(2): p. 151-160.
30. da Costa, D.W., et al., *Staged multidisciplinary step-up management for necrotizing pancreatitis*. British Journal of Surgery, 2014. **101**(1): p. e65-e79.
31. Cho, J.H., et al., *Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2015. **21**(8): p. 2387-2394.
32. Chen, L., et al., *Evaluation of the BISAP Score in Predicting Severity and Prognoses of Acute Pancreatitis in Chinese Patients*. International Surgery, 2013. **98**(1): p. 6-12.
33. Valverde-Lopez, F., et al., *BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort*. J Gastroenterol Hepatol, 2017.
34. Ferreira, A.d.F., et al., *ACUTE PANCREATITIS GRAVITY PREDICTIVE FACTORS: WHICH AND WHEN TO USE THEM?* Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva : ABCD = Brazilian Archives of Digestive Surgery, 2015. **28**(3): p. 207-211.
35. Meyrignac, O., et al., *Acute Pancreatitis: Extrapancreatic Necrosis Volume as Early Predictor of Severity*. Radiology, 2015. **276**(1): p. 119-128.
36. Staubli, S.M., D. Oertli, and C.A. Nebiker, *Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis*. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2015. **52**(6): p. 273-283.
37. Banks, P.A., *Acute Pancreatitis: Landmark Studies, Management Decisions, and the Future*. Pancreas, 2016. **45**(5): p. 633-40.
38. Upchurch, E., *Local complications of acute pancreatitis*. Br J Hosp Med (Lond), 2014. **75**(12): p. 698-702.
39. Otsuki, M., et al., *Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2013. **19**(35): p. 5798-5805.
40. Aggarwal, A., M. Manrai, and R. Kochhar, *Fluid resuscitation in acute pancreatitis*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2014. **20**(48): p. 18092-18103.
41. Pezzilli, R., et al., *Consensus guidelines on severe acute pancreatitis*. Digestive and Liver Disease, 2015. **47**(7): p. 532-543.
42. Wu, L.M., et al., *Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis*. British Journal of Surgery, 2014. **101**(13): p. 1644-1656.
43. Li, X., F. Ma, and K. Jia, *Early Enteral Nutrition within 24 Hours or between 24 and 72 Hours for Acute Pancreatitis: Evidence Based on 12 RCTs*. Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2014. **20**: p. 2327-2335.
44. Mourad, M.M., et al., *Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate*. Ann R Coll Surg Engl, 2016: p. 1-6.
45. Wu, X.M., et al., *When to initialize enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis? A retrospective review in a single institution experience (2003-2013)*. Pancreas, 2015. **44**(3): p. 507-11.
46. Nally, D.M., et al., *Nasogastric nutrition is efficacious in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis*. British Journal of Nutrition, 2014. **112**(11): p. 1769-1778.
47. Zhu, Y., et al., *Nasogastric Nutrition versus Nasojejunal Nutrition in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Gastroenterology Research and Practice, 2016. **2016**: p. 6430632.

48. Zhao, X.L., et al., *Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: A prospective controlled, randomized clinical trial*. Nutrition, 2015. **31**(1): p. 171-175.
49. Baltatzis, M., et al., *Antibiotic use in acute pancreatitis: An audit of current practice in a tertiary centre*. Pancreatology, 2016. **16**(6): p. 946-951.
50. da Costa, D.W., et al., *Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis*. The Surgeon, 2016. **14**(2): p. 99-108.
51. da Costa, D.W., et al., *Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial*. The Lancet. **386**(10000): p. 1261-1268.
52. Kwong, W.T. and S.S. Vege, *Unrecognized necrosis at same admission cholecystectomy for pancreatitis increases organ failure and infected necrosis*. Pancreatology, 2016.
53. Karakayali, F.Y., *Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2014. **20**(37): p. 13412-13423.
54. van Grinsven, J., et al., *Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study*. HPB (Oxford), 2016. **18**(1): p. 49-56.
55. van Baal, M.C., et al., *The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis*. Surgery, 2014. **155**(3): p. 442-448.
56. Besselink, M.G.H., *The 'step-up approach' to infected necrotizing pancreatitis: Delay, drain, debride*. Digestive and Liver Disease, 2011. **43**(6): p. 421-422.
57. Bendersky, V.A., et al., *Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions*. Clinical and Experimental Gastroenterology, 2016. **9**: p. 345-350.
58. Logue, J.A. and C.R. Carter, *Minimally Invasive Necrosectomy Techniques in Severe Acute Pancreatitis: Role of Percutaneous Necrosectomy and Video-Assisted Retroperitoneal Debridement*. Gastroenterology Research and Practice, 2015. **2015**: p. 693040.
59. van Grinsven, J., et al., *Timing of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016. **13**(5): p. 306-312.
60. van Santvoort, H.C., et al., *[A nationwide Dutch study into the optimal treatment of patients with infected necrotising pancreatitis: the PANTER trial]*. Ned Tijdschr Geneeskde, 2006. **150**(33): p. 1844-6.
61. Luo, H., et al., *Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial*. Lancet, 2016. **387**(10035): p. 2293-301.
62. Li, G.-D., et al., *Pancreatic Stent or Rectal Indomethacin—Which Better Prevents Post-ERCP Pancreatitis?: A Propensity Score Matching Analysis*. Medicine, 2016. **95**(10): p. e2994.
63. Pan, S.B. and X.P. Geng, *[Meta-analysis: somatostatin for prophylaxis against post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis]*. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2016. **54**(6): p. 466-472.
64. Kambhampati, S., W. Park, and A. Habtezion, *Pharmacologic therapy for acute pancreatitis*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2014. **20**(45): p. 16868-16880.
65. Criddle, D.N., *Reactive oxygen species, Ca<sup>2+</sup> stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy?* Cell Calcium, 2016. **60**(3): p. 180-189.
66. Wen, L., et al., *Inhibitors of ORAI1 Prevent Cytosolic Calcium-Associated Injury of Human Pancreatic Acinar Cells and Acute Pancreatitis in 3 Mouse Models*. Gastroenterology, 2015. **149**(2): p. 481-92.e7.
67. Huang, W., et al., *Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> release*. Gut, 2017. **66**(2): p. 301-313.



## ANEXOS

### Normas de Publicação da Revista Portuguesa de Cirurgia

#### Instruções para Autores

**Os trabalhos para publicação poderão ser escritos em** Português, Inglês, Francês ou Espanhol.

O resultados de estudos multicêntricos devem ser apresentados, em relação à autoria, sob o nome do grupo de estudo organizador primário. Os Editores seguem os métodos de reconhecimento de contribuições para trabalhos publicados (Lancet 1995; 145: 668). Os Editores entendem que todos os autores que tenham uma associação periférica com o trabalho devem apenas ser mencionados como tal (BJs – 2000; 87: 1284-1286).

Para além da estrutura mencionada nos Requisitos Uniformes, o resumo do trabalho deve ter no mínimo duas versões (em português e em inglês) para além da língua original. As palavras chave devem ser num máximo de 5, seguindo a terminologia MeSH (Medical Subject Headings do Index Medicus – [www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)).

Os trabalhos de investigação devem respeitar as regras internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial) e sobre a investigação animal (da Sociedade Americana de Fisiologia) e os estudos aleatorizados devem seguir as regras CONSORT.

Os artigos publicados ficarão da inteira propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, em parte ou no todo, sem a autorização dos editores. A responsabilidade das afirmações feitas nos trabalhos cabe inteiramente aos autores.

Trabalhos submetidos para publicação ou já publicados noutra Revista, não são, em geral, aceites para publicação, chocando-se com as regras internacionais e desta Revista. No entanto, podem ser considerados para apreciação pelos revisores artigos que se sigam à apresentação de um relatório preliminar, completando-o. Trabalhos



apresentados num qualquer encontro científico, desde que não publicados na íntegra na respectiva ata, também serão aceites.

A publicação múltipla, em geral não aceitável, pode ter justificação desde que cumpridas certas condições, para além das mencionadas nos Requisitos Uniformes:

Ter a publicação traduzida para uma segunda língua diferente da da publicação original;

Existir informação completa e total para os Editores de ambas as Revistas e a sua concordância;

A segunda publicação ter um intervalo mínimo de 1 mês;

Ter as adaptações necessárias (e não uma simples tradução) para os leitores a que se destina a 2ª publicação;

Ter conclusões absolutamente idênticas, com os mesmos dados e interpretações;

Informação clara aos leitores de que se trata de uma segunda publicação e onde foi feita a primeira publicação. Todos devem apresentar um título, um resumo e as palavras chaves na língua original do artigo e em inglês, caso não seja a original que são da responsabilidade do autor(s). Os nomes dos autores devem sempre seguir a seguinte ordem: último nome, primeiro nome, inicial do nome do meio. (Carvalho, José M.) Entende-se como último nome o nome profissional escolhido pelo autor e que deve ser o utilizado em geral. Por razões de indexação, se o nome profissional for composto, por exemplo: Silva Carvalho, deverá ser colocado um hífen (Silva-Carvalho) para ser aceite como tal nos Indexadores.

### **Apresentação Inicial de Manuscrito**

Devem ser enviadas pelos Autores aos Editores:

1) **Uma carta de pedido de publicação, assinada por todos os autores.** Essa carta deve indicar qual a secção onde os autores entendem que mais se enquadre a publicação e as razões porque entendem que aí deve ser integrado, bem como a indicação da originalidade do trabalho (ou não, consoante o seu tipo); deve também indicar se algum abstract do trabalho foi ou não publicado (agradece-se que se juntem todas as referências apropriadas). Deve ser também referido se há algum interesse potencial, atual, pessoal, político ou financeiro relacionado com o material, informação ou técnicas descritas no trabalho. Deve ser incluído o(s) nome(s) de patrocinador(es) de qualquer parte do conteúdo do trabalho, bem como o(s) número(s) de referência de eventual(ais) bolsa(s).

2) **Um acordo de transferência de Direito de Propriedade,** com a(s) assinatura(s) original(ais); sem este documento, não será possível aceitar a submissão do trabalho.

3) **Cartas de Autorização (se necessárias)** – é de responsabilidade do(s) autor(es) a obtenção de autorização escrita para reprodução (sob qualquer forma, incluindo electrónica) de material para publicação. Deve constar da informação fornecida, o

nome e contactos (morada, email e telefone) do autor responsável pela correspondência.

NOTA: Os modelos acima referidos estão disponíveis no site da revista

Estes elementos devem ser enviados sob forma electrónica – digitalizados como documento complementar no processo de submissão.

### **Apresentação Electrónica da versão para avaliação e publicação**

A cópia electrónica do manuscrito deve ser enviada através da plataforma de gestão da revista, em ficheiro Word. Deve ser mencionado o título do trabalho, resumos, palavras-chave, nome(s) do(s) autor(es) e respetiva afiliação e contacto.

Cada imagem deve ser enviada como um ficheiro separado, de preferência em formato JPEG.

As legendas das figuras e das tabelas devem ser colocadas no fim do manuscrito com a correspondente relação legenda/imagem. Também deverá ser indicado o local pretendido de inserção da imagem ou tabela no corpo do texto;

### **Categorias e Tipos de Trabalhos**

#### **a) Editoriais**

Serão solicitados pelos Editores. Relacionar-se-ão com temas de atualidade e com temas importantes publicados nesse número da Revista. Não deverão exceder 1800 palavras.

#### **b) e c) Artigos de Opinião e de Revisão**

Os Artigos de Opinião serão, preferencialmente, artigos de reflexão sobre educação médica, ética e deontologia médicas.

Os Artigos de Revisão constituirão monografias sobre temas atuais, avanços recentes, conceitos em evolução rápida e novas tecnologias.

Os Editores encorajam a apresentação de artigos de revisão ou meta-análises sobre tópicos de interesse. Os trabalhos enviados e que não tenham sido solicitados aos seus autores serão submetidas a revisão externa pelo Corpo Editorial antes de serem aceites, reservando os Editores o direito de modificar o estilo e extensão dos textos para publicação.

Estes artigos não deverão exceder, respectivamente as 5400 e as 6100 palavras.

Os Editores poderão solicitar diretamente Artigos de Opinião e de Revisão que deverão focar tópicos de interesse corrente.

#### **d) Artigos Originais**

São artigos inéditos referentes a trabalhos de investigação, casuística ou que, a propósito de casos clínicos, tenham pesquisa sobre causas, mecanismos, diagnóstico, evolução, prognóstico, tratamento ou prevenção de doenças. O texto não poderá exceder as 6100 palavras.

#### **e) Controvérsias**

São trabalhos elaborados a convite dos Editores. Relacionar-se-ão com temas em que não haja consensos e em que haja posições opostas ou marcadamente diferentes quanto ao seu manuseamento. Serão sempre pedidos 2 pontos de vista, defendendo opiniões opostas. O texto de cada um dos autores não deverá exceder as 1600 palavras. Esta secção poderá ser complementada por um comentário editorial e receberemos comentários de leitores, sobre o assunto, no “Forum de Controvérsias” que será publicado nos dois números seguintes. Haverá um limite de 4 páginas da Revista para este Forum, pelo que os comentários enviados poderão ter de ser editados.

#### **f ) Casos Clínicos**

São relatos de Casos, de preferência raros, didáticos ou que constituam formas pouco usuais de apresentação. Não deverão exceder as 1800 palavras, duas ilustrações e cinco referências bibliográficas.

#### **g) Nota Prévia**

São comunicações breves, pequenos trabalhos de investigação, casuística ou observações clínicas originais, ou descrição de inovações técnicas em que se pretenda realçar alguns elementos específicos, como associações clínicas, resultados preliminares apontando as tendências importantes, relatórios de efeitos adversos ou outras associações relevantes. Apresentadas de maneira breve, não deverão exceder as 1500 palavras, três ilustrações e cinco referências bibliográficas.

#### **h) Cartas ao Editor**

O seu envio é fortemente estimulado pelos Editores.

Devem conter exclusivamente comentários científicos ou reflexão crítica relacionados com artigos publicados na Revista nos últimos 4 números. São limitadas a 900 palavras, um quadro/figura e seis referências bibliográficas. Os Editores reservam-se o direito de publicação, bem como de a editar para melhor inserção no espaço disponível. Aos autores dos artigos, que tenham sido objecto de carta ou cartas aos editores, será dado o direito de resposta em moldes idênticos.

### **i) Imagens para Cirurgiões**

Esta secção destina-se à publicação de imagens (clínicas, radiológicas, histológicas, cirúrgicas) relacionadas com casos cirúrgicos. O número máximo de figuras e quadros será de 5. As imagens deverão ser de muito boa qualidade técnica e de valor didático. O texto que poderá acompanhar as imagens deverá ser limitado a 100 palavras.

### **j) Outros tipos de Artigos**

Ainda há, dentro dos tipos de artigos a publicar pela Revista, outras áreas como “História e Carreiras”, “Selected Readings” e os “Cadernos Especiais”, podendo os Editores decidir incluir outros temas e áreas. De modo geral os textos para estas áreas de publicação são feitas por convite dos Editores podendo, contudo, aceitar-se propostas de envio. A Revista Portuguesa de Cirurgia tem também acordos com outras publicações congêneres para publicação cruzada, com a respectiva referência, de artigos que sejam considerados de interesse pelos respectivos Editores; os autores devem tomar atenção a que essa publicação cruzada fica automaticamente autorizada ao publicarem na Revista Portuguesa de Cirurgia.

### **Estrutura dos Trabalhos**

Todos os trabalhos enviados devem seguir estrutura científica habitual com Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões a que se seguirá a listagem de Referências Bibliográficas, de acordo com os diversos tipos de trabalhos. No caso de o trabalho se basear em material como questionários ou inquéritos, os mesmos devem ser incluídos e todo o material usado na metodologia deve estar validado.

Os Artigos de Opinião e de Revisão também deverão ter resumo e palavras-chave.

### **Condições para Submissão**

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita e não se encontra sob revisão ou para publicação por outra revista. Caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao Editor".
2. Os ficheiros para submissão encontram-se em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF (desde que não ultrapassem 6 MB)
3. URLs para as referências foram fornecidas quando disponíveis.
4. O texto está em espaço duplo; usa uma fonte de 12-pontos; emprega itálico em vez de sublinhado (excepto em endereços URL); as figuras e tabelas estão inseridas no texto, não no final do documento na forma de anexos.

5. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Instruções para Autores](#), na secção Sobre a Revista.
6. Em caso de submissão a uma secção com revisão por pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em [Assegurando a Revisão Cega por Pares](#) foram seguidas.

#### **Declaração de Direito Autoral**

Para permitir ao editor a disseminação do trabalho do(s) autor(es) na sua máxima extensão, o(s) autor(es) deverá(ão) assinar uma Declaração de Cedência dos Direitos de Propriedade (Copyright). O acordo de transferência, (Transfer Agreement), transfere a propriedade do artigo do(s) autor(es) para a Sociedade Portuguesa de Cirurgia.

Se o artigo contiver extractos (incluindo ilustrações) de, ou for baseado no todo ou em parte em outros trabalhos com copyright (incluindo, para evitar dúvidas, material de fontes online ou de intranet), o(s) autor(es) tem(êm) de obter, dos proprietários dos respectivos copyrights, autorização escrita para reprodução desses extractos do(s) artigo(s) em todos os territórios e edições e em todos os meios de expressão e línguas. Todas os formulários de autorização devem ser fornecidos aos editores quando da entrega do artigo.

#### **Política de Privacidade**

Os nomes e endereços fornecidos nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

ISSN: 2183-1165